

**MEDFÖDDA HJÄRTMISSBILDNINGARS PRENATALA
DIAGNOSER, PROGNOSE OCH VÅRDPLANERING – HUR
NOGGRANN ÄR INFORMATIONEN I FÖRHÅLLANDE TILL DET
POSTNATALA SKEDET?**

Max Nurmi

Medicine studerande

Medicinska fakulteten

Avhandling

Helsingfors datum

Handledare: Docent Taisto Sarkola

Max.nurmi@helsinki.fi

HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty Medicinska fakulteten		Laitos – Institution – Department Clinicum, Nya barnsjukhuset	
Tekijä – Författare – Author Max Ole Nurmi			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Medfödda hjärmissbildningars prenatala diagnoser, prognos och vårdplanering – Hur noggrann är informationen i förhållande till det postnatala skedet?			
Oppiaine – Läroämne – Subject Pediatrik			
Työn laji – Arbetets art – Level Fördjupade studier	Aika – Datum – Month and year 11.3.2021	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 21+13	
<p>Tiivistelmä – Referat – Abstract</p> <p>Ultraljud kan användas för bedömning av fostrets blodcirkulation och för prenatal diagnostik av hjärtsjukdomar. Hjärmissbildningar kan utredas i detalj redan under fosterstadiet, vilket möjliggör tidig planering av postnatal vård i samråd med familjen. En noggrann diagnos och ett komplikationsfritt vårdförlopp efter födseln är en grundförutsättning för ett optimalt operativt vårdresultat samt god långtidsprognos.</p> <p>Syftet med denna retrospektiva studie var att undersöka diagnostikens och vårdplaneringens noggrannhet genom att utreda diskrepanser mellan uppgifterna i det fosterkardiologiska utlåtandet och den efter födseln fastställda diagnosen, tidigt genomförda vården (förlossningssjukhus och nyföddas övervakningsnivå, behov av prostaglandinbehandling och tidiga hjärtingrepp) och den sannolika prognosen.</p> <p>Undersökningen omfattar 400 foster som genomgått en utredning på den fosterkardiologiska enheten vid HUS mellan 10/2010 och 12/2019 hos samma fosterkardiolog. Samplet representerar ca 25% av totala antalet fosterkardiologiska utredningar vid enheten under ovan nämnda tidsintervall. Bland normala undersökningar var 9/54 avvikande under fosterstadiet. Bland avvikande undersökningar var 8/159 normala under fosterstadiet. Undersökningen var avvikande både under fosterstadiet och efter födseln i sammanlagt 153 fall. Diagnosen överensstämde helt i 156/215 (70%) av fallen medan den beräknades vara lindrigare i 44 (20%) fall och allvarigare i 22 (9.9%) fall i jämfört med det fosterkardiologiska utlåtandet. Diskrepansen i hjärtfelets allvarlighetsgrad enligt Davey et al 2014 var i medeltal 0.23 (SD 1,04; n=173). Det under fosterstadiet planerade förlossningssjukhuset överensstämde i 89/119 (73,9%), vårdnivån i 112/187 (59,9%)</p>			

av fallen och behovet av prostaglandinbehandling i 203/215 (94%) av fallen. Fosterstadiets uppskattade postnatale hjärtingreppets svårighetsgrad och prognosen överensstämde helt i 90 (51,7%) av fallen, var allvarligare i 31 (17,8%) fall och lindrigare i 53 (30,5%) fall. Diskrepansen i hjärtfelets svårighetsgrad enligt Lacour-Gayet et al 2004 var i medeltal -1,03 (SD 4.0; n=173). Mera komplicerade fall verkade vara förknippade med större diskrepans. Kliniskt betydelsefulla diagnostiska diskrepanser (18/173, 10%) innefattade senare under graviditeten och efter födseln progredierande klaffproblem, gränsfall för 1- vs. 2-kammarlösningar och enklare hjärtdefekter (tex koarktation och kammarseptumdefekter).

Undersökningens resultat ger information om kvaliteten i den fosterkardiologiska verksamheten. Analysen av diskrepanserna erbjuder värdefull information om noggrannhet och osäkerhet i fosterdiagnostik och -rådgivning som potentiellt kan användas för att förbättra verksamheten.

(342 ord)

Avainsanat – Nyckelord – Keywords

Fosterkardiologi, hjärtfel, rådgivning, ultraljud

Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited

Helda, Terkko

Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information

1 Inledning.....	1
2 Material och metoder.....	4
3 Resultat.....	6
3.1 <i>Modern</i>	7
3.2 <i>Barnet</i>	7
4 Diskussion	14
Referenser.....	19
Bilagor	

1 Inledning

Fosterscreening används för att hitta kromosomavvikelser, missbildningar och andra utvecklingsdefekter under graviditeten. Ultraljudsundersökning är en ofta använd diagnostisk metod i Finland för att bestämma den sannolika tidpunkten för förlossningen men även för screening av t.ex. antalet foster, missbildningar och kromosomfel under graviditeten. Dessa ultraljudsundersökningar erbjuds under första och andra trimestern. Under graviditetsveckorna 10-13 associeras signifikant nacksvullnad med kromosomavvikelser och modern erbjuds utredning av fostrets kromosomer genom blodprov eller fostervattenprov. Signifikant nacksvullnad förekommer även oftare vid hjärtmissbildningar(1,2), men fyndet är ospecifikt. Strukturella avvikelser i de olika organen kan pålitligt fastställas vid ultraljudsundersökning utförd under graviditetsveckorna 18-21 (1,3).

Vid utredning av fostrets hjärta är det optimala skedet för ultraljudet mellan 18 och 22 graviditetsveckan. Missbildningar kan innefatta enskilda anatomiska avvikelser eller mera komplicerade kombinationer och syndrom. Förekomsten av fostermissbildningar överlag är 20-30 per 1000 nyfödda och dessa innefattar även missbildningar av hjärtat och de stora kärlen. Mellan 6 och 8 per 1000 nyfödda har en signifikant hjärtmissbildning som i regel kräver behandling under det första levnadsåret (4,5). En noggrann diagnos av missbildningen under fosterstadiet möjliggör inte bara planering av uppföljning under resten av graviditeten, utan även förberedelser för förlossningssjukhus, förlossningssätt och planering av det tidiga postnatale vårdbehovet. Informationen ger även föräldrarna en klar överblick och vägledning att vid svårare missbildningar kunna fatta beslut ifall graviditeten tillåts fortsätta. (6)

Orsaken till hjärtmissbildningar är än så länge oklar men många riskfaktorer samverkar sannolikt. Riskfaktorer för uppkomsten av hjärtmissbildningar under det tidiga fosterstadiet inkluderar vissa mediciner och teratogener (7). En känd teratogen är t.ex. medicinen thalidomid. Missbildningar uppstår tidigt under graviditeten då de olika organsystemen är känsligast för teratogeneffekter. Även maternala sjukdomar och intrauterina förhållanden kan ha en negativ inverkan på hjärtat under fosterutvecklingens kritiska skeden (7). En tvillinggraviditet kan ge upphov till hjärtavvikelser hos ena eller båda fostren. Om moderkakan är gemensam kan TTTS

(twin-to-twin transfusion syndrome) eller TRAP (twin reversed arterial perfusion sequence) utvecklas. Dessutom associeras kromosomavvikelser, som trisomier (t.ex. Downs), med en förhöjd risk för utveckling av vissa hjärtnissbildningar. Andra genetiska avvikelser såsom gendeletioner och andra mutationer kan vara förknippade med för dem specifika hjärtnissbildningar. Som exempel kan nämnas CATCH22 syndromet (mikrodeletion av 22q11.2), som ofta är förknippat med hjärtdedefekter (8). En specifik genotyp kan dock ge upphov till en mycket varierande fenotyp. Då ett syndrom förknippat med hjärtfel misstänks finns det orsak att undersöka fostrets hjärta i detalj.

Ett NIPT test kan göras för screening av fostrets kromosomer (3). NIPT undersöker förekomsten av fostrets DNA segment i mammans blod. Vid avvikelser i NIPT screeningen kan fostervattenprov tas med en nål för definitiv diagnos av fostrets kromosomavvikelse. Andra substanser som t.ex. AFP (alfafetoprotein) är associerat med omfalocoe och neuraltubsdefekt. Fostrets erythropoietin kan stiga vid syrebrist och har tidigare använts i diagnostiskt syfte (9). Dock är fostervattenprov en invasiv metod och medför en liten risk för intrauterin infektion och missfall. En nackspaltstjocklek över 3 mm vid ultraljudsundersökningen vecka 10-13 är associerat med kromosomavvikelser (10,11).

I samband med den andra ultraljudsundersökningen vecka 18-20 eller senare kan man redan tillförlitligt konstatera strukturell, arytmier och tidiga hjärtmuskelsjukdomar eller bindvävssjukdomar. I detta skede kan de flesta defekterna redan konstateras, vilket möjliggör bedömning av prognos och planering av vårdbehovet tidigt efter födseln. Trots detta passerar många strukturella hjärtfel obemärkt genom fosterscreeningarna och konstateras tidigt efter födseln eller senare under barnåren (4). Lindrigare missbildningar, främst de som inte kräver operativ vård, passerar oftare obemärkt genom fosterscreeningarna (10).

Om ett hjärtfel konstateras görs en plan för uppföljning under graviditeten, förlossningssjukhus och förlossningssätt, samt för det sannolika vårdbehovet av den nyfödda under nyföddhetsstadiet (<30 dagar) (12). Information ges om hjärtfelets sannolika naturliga prognos och hur prognosen påverkas av vårdåtgärder. För det tidiga nyföddhetsstadiet anges sannolik vårdnivå (hjärtintensivvård, neonatal intensivvård, avdelningsvård eller samvård med mamman på förlossningssjukhuset), behov av prostaglandinbehandling för att hålla ductus arteriosus öppen, behov av ballongutvidgning av Foramen ovale, behov av tidiga operativa och/eller

kateteringrepp, samt behov av pacemaker. I vissa komplicerade fall kan palliativa operativa ingrepp förutspås men med en chans för spädbarnet att överleva.

Många strukturella hjärtfel har dålig prognos ifall de förblir obehandlade. Den operativa dödligheten vid behandling av svåra hjärtfel har sjunkit drastiskt under gångna årtionden till ett par procent vid behandling av hjärtfel. Komplicerade defekter innefattar en kombination av flera enskilda strukturella hjärtfel såsom vid Fallots Tetralogi eller mera omfattande hjärtfel med endast en funktionell hjärtkammare såsom t.ex. Hypoplastiskt vänsterkammersyndrom (HLHS) (13-15). Dessa hjärtfel kan behöva flera ingrepp vilket ofta kan förutses redan under fosterstadiet (t.ex. enkammarlösning och Fontancirkulation). En noggrann diagnos och ett komplikationsfritt vårdförlopp tidigt efter födseln är en grundförutsättning för ett optimalt operativt vårdresultat. Vårdresultatet under nyföddhetsstadiet är avgörande med tanke på långtidsprognosen.

I Frankrike gjordes en studie där de retrospektivt jämförde diagnosen under fosterstadiet med den slutgiltiga diagnosen barnet fick efter födseln. Vidare undersöktes diskrepanser mellan prenatalt given diagnos, prognos, tidigt vårdbehov och det som kunde konstateras efter födseln (11). I vår retrospektiva studie, likt undersökningen i Frankrike, undersökte vi hur bra en fosterkardiologs diagnos utgående från en ultraljudsundersökning överensstämde med diagnosen fastställd vid det första vårdingreppet. Orsaker till diagnostiska diskrepanser kartlades i mån av möjlighet. Vid diagnostiska diskrepanser undersöktes inverkan på prognos och tidigt vårdbehov efter födseln. Ifall vårdbehovet avvek undersöktes orsaker till diskrepansen. Viktiga faktorer i vården som undersöktes var planerat förlossningssjukhus, förlossningssätt, vårdnivå, behov av prostaglandininfusion (16,17), och behov av tidigt ingrepp under nyföddhetsstadiet.

2 Material och metoder

Materialet för denna undersökning består av ett sampel på ca 400 kvinnor som besökt en fosterkardiolog mellan oktober 2010 och december 2019. Detta representativa sampel motsvarar ungefär en fjärdedel av samtliga fall under denna period på den fosterkardiologiska enheten vid HUS. Forskningstillstånd av HUS erhöles för insamlande av uppgifterna för undersökningen.

Information om mamman, graviditeten, fostret och den nyfödda samlades från patientjournaler i det elektroniska HUS Uranus systemet och fördes in på Excel varefter det analyseras med SPSS. De parametrar vi främst var intresserade av var hjärtdiagnoser, förlossningssjukhus (Kvinnokliniken, övriga förlossningssjukhus inom Helsingfors och Nylands sjukvårdsdistrikt, eller förlossningssjukhus inom övriga sjukvårdsdistrikt i Finland), graviditetsveckor vid födseln, förlossningssätt (vaginalt, kejsarsnitt eller exit-procedur), och uppgifter om den nyföddas tillstånd vid födseln, vårdnivå (hjärtintensivvård, neonatal intensivvård, avdelningsvård eller samvård med mamman på förlossningssjukhuset), påbörjad prostaglandinbehandling (ja eller nej), och ingrepp under den tidiga nyföddhetsperioden. Ifall hjärtfelet var allvarligt och behovet av tidig intensivvård sannolik, rekommenderades förlossning vid Kvinnokliniken i Helsingfors med närhet till barnhjärtintensiv på Barnsjukhuset. Vid lindriga hjärtfel och vid normalfynd rekommenderades förlossning på sedvanligt förlossningssjukhus. Vissa definitioner och förenklingar i dessa parametrar gjordes för att kategorisera dem.

Hjärtfelets diagnoser extraherades ur fosterkardiologens utlåtande baserat på ultraljud. Det planerade förlossningssjukhuset, vårdnivå, behov av prostaglandinbehandling, tidigt ingrepp och prognos definierades i enlighet med den sista prenatala planen uppgjord av fosterkardiologen före födseln.

Efter födseln registrerades diagnosen given av kirurgen eller kardiologen vid det första operativa ingreppet. Ifall tidigt ingrepp inte behövdes registrerades barnets diagnoser angivna vid hemförlovningens decursus. Vid fall av abort eller missfall har fostrets obduktionsrapport i mån av tillgänglighet analyserats. Vårdnivån (hjärtintensivvård, neonatal intensivvård,

avdelningsvård eller samvård med mamman på förlossningssjukhuset) registrerades som den första nivån påbörjad efter födseln. Prostaglandinbehandling räknades som påbörjad oavsett hur långvarig behandlingen var. Variablerna är angivna i tabeller.

Utgående från diagnoserna poängsattes hjärtfelet på en skala från 0 till 7 enligt ett internationellt standardiserat system utvecklat för klassificering av *hjärtfelets allvarlighetsgrad* (18). I *hjärtfelets allvarlighetsgrad* enligt Davey et al 2014 som även inkluderar information om prognos, anger 0 normal hjärtundersökning utan hjärtfel, 1 anger minimalt hjärtfel med normal prognos och livskvalitet, 2 anger lindrigt hjärtfel där intervention eventuellt kan behövas men med förväntad normal långtidsprognos och livskvalitet, 3 anger enkelt hjärtfel som kräver ingrepp men som behandlad medför normal långtidsprognos och livskvalitet, 4 anger komplicerat hjärtfel med risk för flera ingrepp men med god långtidsprognos och livskvalitet, 5 anger komplicerat hjärtfel med flera ingrepp och försämrade långtidsprognos och livskvalitet, 6 anger komplicerat hjärtfel med flera ingrepp, hög risk för komplikationer, klart försämrade livskvalitet och förkortad livslängd, och 7 anger mycket komplicerat hjärtfel med mycket dålig prognos och hög risk för tidig död.

Det operativa ingreppets svårighetsgrad som även innefattar prognos bedömdes enligt internationellt validerat system som tar i beaktande interventionens tekniska svårighetsgrad, risk för komplikationer och operativ dödlighet (19). *Hjärtinterventionens svårighetsgrad* (Aristotle basic score) enligt Lacour-Gayet et al 2004 anges som ett poängsystem där 0 anger ingen intervention och 1-15 anger en intervention med stigande teknisk svårighetsgrad, risk för komplikationer och operativ dödlighet. Referensen ger även en förenklad uppdelning i svårighetsnivåer enligt följande: Grad 1-5 = Nivå 1, Grad 6-7 = Nivå 2, Grad 8-9 = Nivå 3, Grad 10-15 = Nivå 4. I denna undersökning beaktades inte den mera omfattande graderingen (comprehensive score) som utöver den ovannämnda enklare poängsättningen (basic score) även beaktar bakgrundsfakta och andra faktorer i bedömningen.

Poängsättningen för hjärtfelets allvarlighetsgrad och svårighetsgrad gjordes på basen av diagnos och beskrivning i det fosterkardiologiska utlåtandet. Motsvarande poängsättning gjordes vid ett senare skilt tillfälle på basen av diagnoserna och beskrivningen av ingreppet i operationsberättelserna och i kardiologiska decursus.

Resultaten presenteras som N eller i proportion till det totala samplet, medelvärde som medeltal eller median och variansen som standarddeviation (SD) eller variationsvidd (range). Resultaten är sammanfattade i flowscheman, tabeller och figurer. Normala och avvikande fosterundersökningars sensitivitet, specificitet, positiva och negativa prediktiva värden räknades på sedvanligt sätt. Diskrepans räknades genom att subtrahera poäng givna på basen av information under fosterstadiet från motsvarande givna efter födseln, om uppgifter om den postnatale vården fanns tillgänglig. En positiv diskrepans anger således en underskattning (dvs lindrigare) och en negativ diskrepans en överskattning (dvs allvarigare) av felet i det fosterkardiologiska utlåtandet. Förhållandet mellan ultraljudets bildkvalitet och diskrepansen i hjärtfelets allvarlighetsgrad undersöktes med Kruskal Wallis H -test. Korrelationen mellan hjärtfelets allvarlighetsgrad och hjärtinterventionens svårighetsgrad undersöktes med Pearson's.

3 Resultat

Av de 400 foster med fosterkardiologiskt utlåtande saknades uppgifter om barnet efter födseln eller obduktionsrapport hos en del. Även arytmier utan misstanke om strukturellt hjärtfel prenatalt och konstaterade hjärtfel i kombination med betydande (major) extrakardiala malformationer exkluderades från analysen. Bland de exkluderade fallen dog 5 varav ingen konstaterades ha ett strukturellt hjärtfel. Totalt inkluderades 215 fall i analysen. Utöver dessa levande födda barn erhöles information om hjärtdiagnos från 7 aborterade fosters obduktionsutlåtanden. Bifogat i bilagorna finns tabeller med insamlat material som refereras till i kommande kapitel.

3.1 Modern

Misstanke om strukturellt hjärtfel var den vanligaste orsaken till remiss för fosterkardiologisk bedömning ($n=152$). Vid tidpunkten för den fosterkardiologiska bedömningen var mammas ålder $31\pm 5,6$ år och graviditetsskedet $25,8\pm 5,7$ graviditetsveckor (bilaga 1). Första screeningen var avvikande i 37 fall medan andra screeningen avvek hos 152. 67 fall genomgick genetisk testning varav 24 erhöll en avvikande genetisk diagnos. 37 ultraljudsundersökningar var enligt det fosterkardiologiska utlåtandet av sämre bildkvalitet.

3.2 Barnet

Av 215 levande födda barn föddes 133 barn från en fullgången graviditet medan 82 föddes för tidigt. Barnen föddes i medeltal 9,05 dagar före beräknad tid ($n=177$). APGAR var i medeltal $7,2\pm 2,4$ vid 1 min och ökade till $7,8\pm 2,0$ vid 5 min. 143 barn föddes vaginalt och 68 med kejsarsnitt. Födelsevikten var 2974 ± 840 g, längden $46,8\pm 5,3$ cm och huvudomkretsen $32,8\pm 3,4$ cm. 75 barn erhöll prostaglandinbehandling efter födseln och 53 barn fick CPAP behandling. 114 hjärtingrepp genomfördes varav 25 genomgick ett tidiga ingrepp inom 30 dagar efter födseln och 16 ett upprepat tidigt ingrepp för att korrigera det strukturella hjärtfelet inom 6 månader efter det första ingreppet. 17 barn dog inom 30 dagar från födseln (bilaga 2). Barnens uppgifter vid födseln, fördelningar av efter födseln fastställda diagnosers allvarlighetsgrad och genomförda hjärtinterventioners svårighetsgrad, och tidig vård.

3.2.1 Fosterundersökningens sensitivitet och specificitet för normala och avvikande hjärtfynd

Tabell 1 visar fördelningen av normala och avvikande hjärtundersökningar före och efter födseln. Av de 215 fall som inkluderades i undersökningens analys var 161 fall avvikande och 54 fall normala postnatalt.

Tabell 1 Fördelning av normala och avvikande prenatala och postnatala hjärtundersökningar.

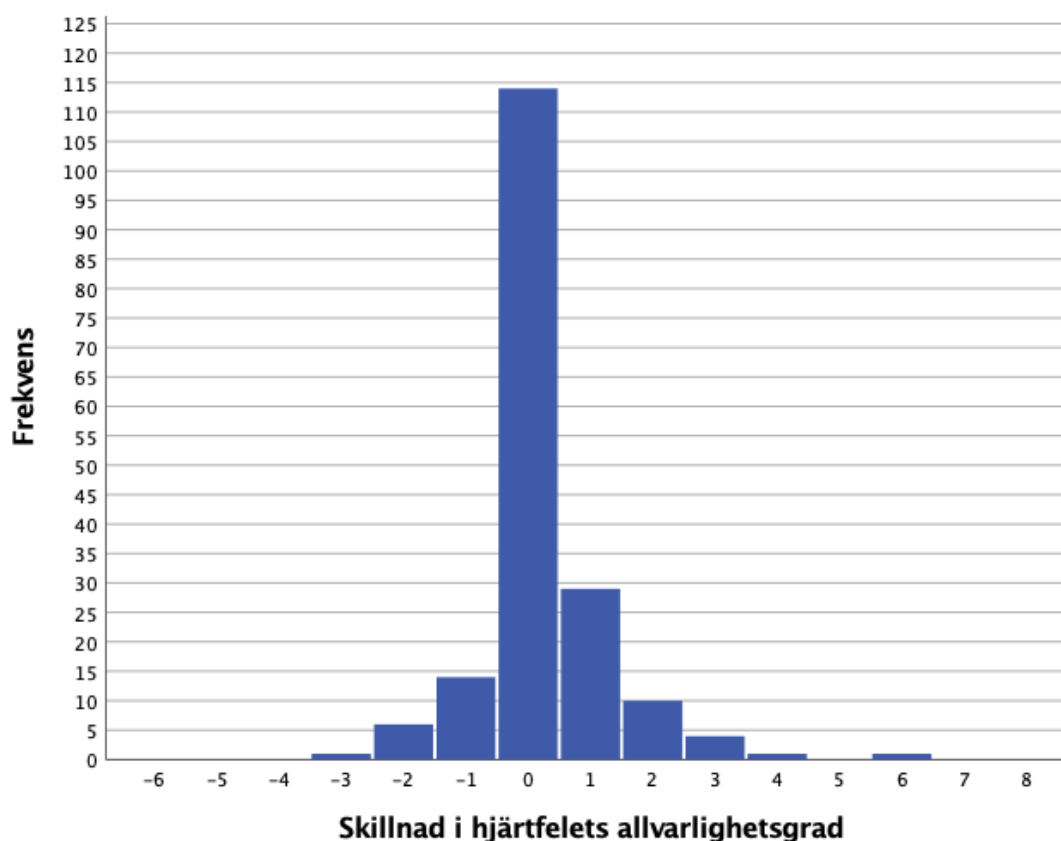
	Postnatalt normalt	Postnatalt avvikande	N
Prenatalt normalt	45	8	53
Prenatal avvikande	9	153	162
N	54	161	215

Av de postnatalt avvikande fallen bedömdes 8 fall vara normala i det fosterkardiologiska utlåtandet (sensitivitet 95%). Dessa bestod av 1 kardiomyopati, 1 lindrig aortastenosis, 6 fall med ASD:n eller små VSD:n, de flesta med låg allvarlighetsgrad (bilaga 3). Bland de postnatalt normala fallen var 9 avvikande i den fosterkardiologiska bedömningen (specificitet 83%; bilaga 2). Dessa bedömdes samtliga inte behöva operation efter födseln. Fallen bestod av en misstänkt förträngning av aortan, en tumör, ett litet VSD, ett mildt trikuspidalläckage med hypoplastisk aortabåge och ett fall med systoliskt återflöde aortan allvarlighetsgrad som fick allvarlighetsgrad 2 (bilaga 4). Sannolikheten för en avvikande diagnos vid avvikande fosterdiagnos (positivt prediktivt värde) var således 94% (153/162) och sannolikheten för normalfynd vid normal fosterundersökning var således 85% (45/53).

3.2.2 Diagnostiska diskrepanser bland prenatalt konstaterade och postnatal verifierade avvikande fall

Bilaga 5 visar de efter födseln fastställda strukturella hjärtfelen fördelade i olika diagnostiska grupper. De postnatala diagnoserna är grupperade enligt Bensemlali et al. med de största enskilda diagnostiska grupperna TGA (N=25), TOF (N=22), övriga (N=18) och UVH (N=15). Av 7 obducerade foster var 3 UVH och 2 i grupperna IAA, HLHS och heterotaxier. Aortabågens anomalier inklusive aortakoarktationer utgjorde den största gruppen med diskrepans större än +/- 2 i allvarlighetsgrad (N=3).

Diskrepansen (skillnaden) mellan hjärtfelets allvarlighetsgrad före och efter födseln var i medeltal 0.23 (SD 1,04, n=173; Figur 1). Antalet fall helt utan diskrepans var n=114, se bilaga 3. Fall med allvarligare diagnos (>0) var n=45 och lindrigare diagnos ($0>$) var n=21 (bilaga 6). Det fanns därmed diskrepans i någon form i n=66 (38,2%) av fallen medan endast n=23 (13,2%) av fallen avvek med mer än ± 1 poäng.

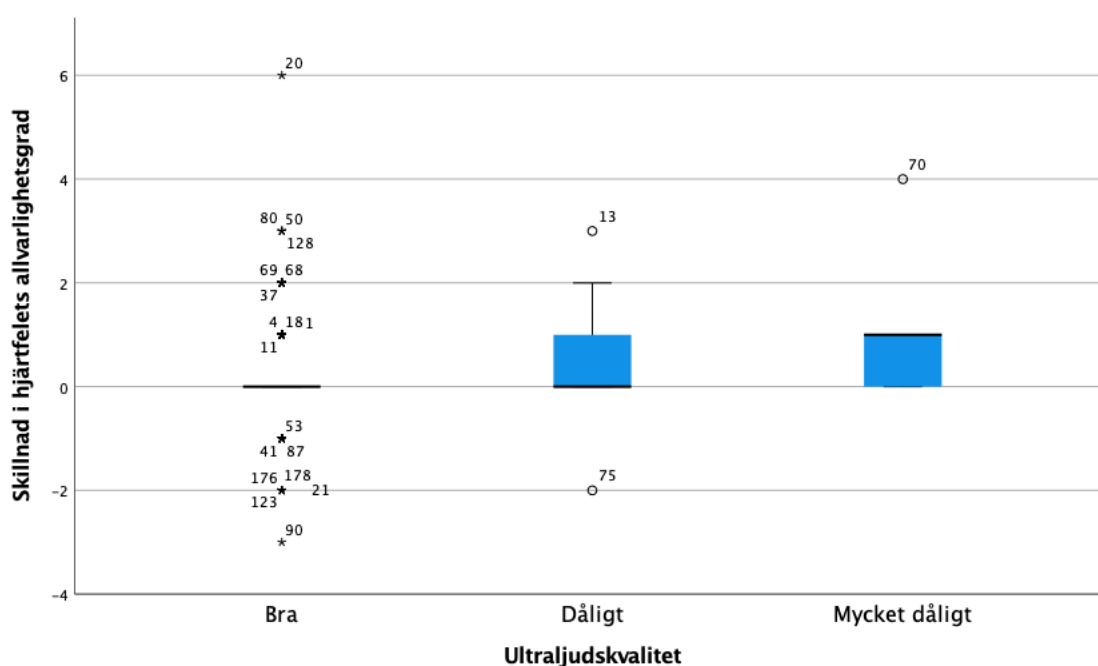


Figur 1. Diskrepans i *hjärtfelets allvarlighetsgrad* enligt Davey et al 2014 mellan den fosterkardiologiska bedömningen och den första operationen. Skillnaden räknades utgående från allvarlighetsgraden efter födseln minus allvarlighetsgraden i det fosterkardiologiska utlåtandet. Ett positivt värde innebär att hjärtfelet konstaterats vara allvarligare efter födseln och ett negativt värde att hjärtfelet varit mindre allvarligt efter födseln jämfört med det fosterkardiologiska utlåtandet.

I bilaga 7 anges enskilda fall med diskrepant fosterkardiologisk diagnos där avvikelser i hjärtfelets allvarlighetsgrad var större än ± 2 poäng. De är totalt 18 stycken fall varav 8 genomgick tidig intervention (<30 dagar efter födsel), 4 hade lindrigare diagnos och 14 allvarligare diagnos. Dessa 18 innefattar fosterkardiologisk bedömning av gränsfall för

ventrikelstorlek (5), avvikelser i lungartärer (4), progredierande trikuspidalinsufficiens (4), förmaks- och kammarseptumdefekter (2) och övriga (3).

Kruskal wallis H -test användes för att undersöka förhållandet mellan ultraljudets bildkvalitet och diskrepansen i hjärtelets allvarlighetsgrad (Figur 2). Bra bildkvalitet hade medeltalet 0.18 (SD=1,04, n=147), dålig bildkvalitet medeltalet 0.33 (SD=0,88, n=27) och mycket dålig bildkvalitet medeltalet 1.2 (SD=1,64, n=5). Sambandet mellan bildkvalitet och diskrepans var dock inte statistiskt signifikant (p-värde 0.07).

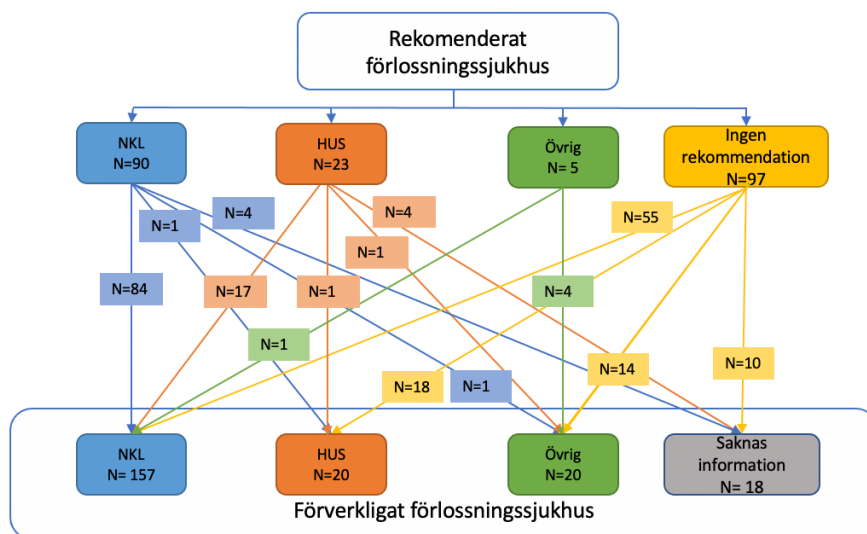


Figur 2. Diskrepans i hjärtelets allvarlighetsgrad jämfört med fosterkardiologiska ultraljudets bildkvalitet angivet i utlåtandet.

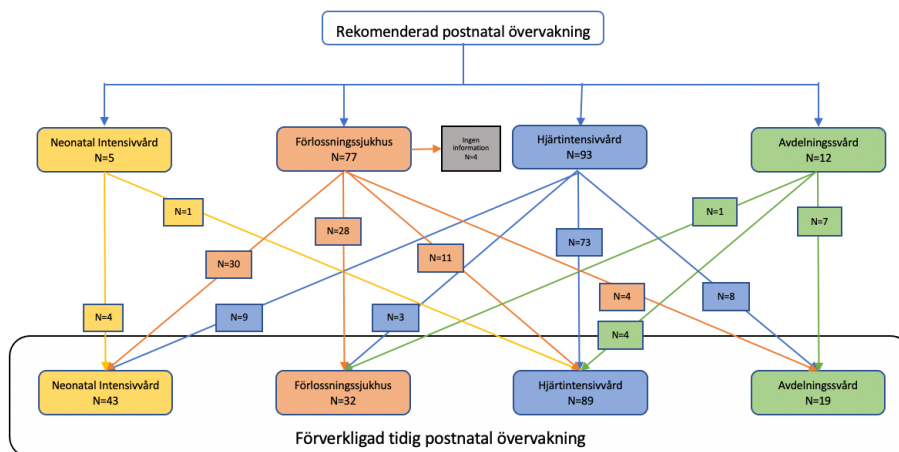
3.2.3 Diskrepanser i planerad förlossning, vårdnivå och prostaglandinbehandling

Figur 3 presenterar ett schema över planeringen av förlossningssjukhus. Uppgifter över förverkligade förlossningssjukhus saknades för 20 graviditeter och i 96 fall gavs ingen rekommendation för förlossningssjukhus, vilket i praktiken betyder att inget hjärtfel som kräver tidig vård förekom i den fosterkardiologiska bedömningen. Bland 119 fall med

fosterkardiologisk rekommendation överensstämde 89 (73,9%). Den planerade vårdnivån överensstämde i 112/187 (59,9%) av fallen (Figur 4).



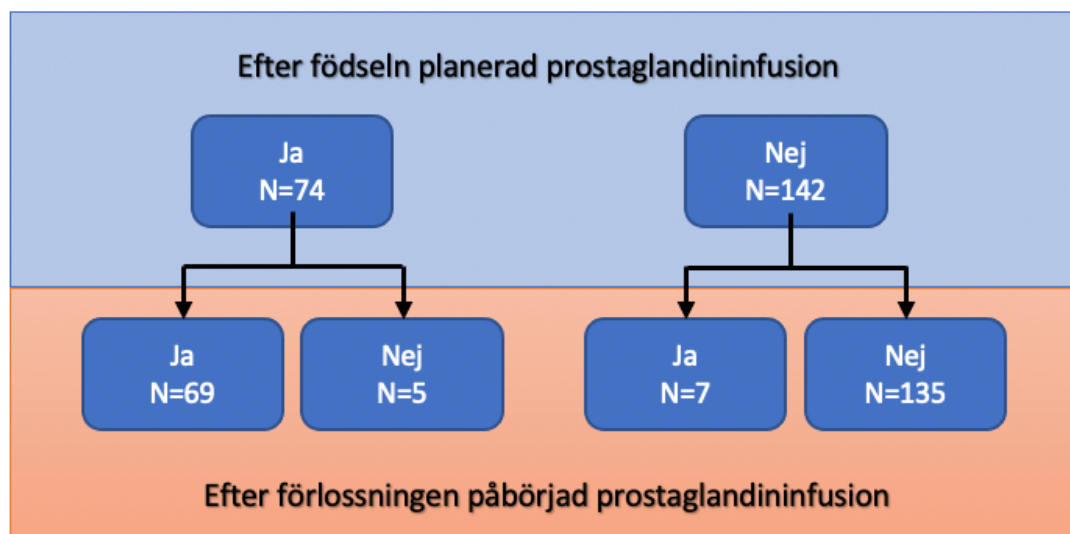
Figur 3. Schema över fosterkardiologisk rekommendation för förlossningssjukhus. Benämningen NKL är en förkortning på Kvinnokliniken i Helsingfors, "HUS" står för andra förlossningssjukhus inom HUS och "Övrig" står för förlossningssjukhus i övriga sjukvårdsdistrikt i Finland.



Figur 4. Schema över fosterkardiologisk rekommendation och förverkligad övervakning av den nyfödda efter födseln.

Prostaglandinbehandling planerades för 74 nyfödda varav 69 behandlingar påbörjades efter födseln (Figur 5). Uppgiften beaktar dock inte behandlingens varaktighet. Vid två fall blev behandlingen kortvarig då den inte ansågs behövlig på basen av den postnatale bedömningen.

Vid 142 fall rekommenderades inte prostaglandinbehandling och bland dessa påbörjades behandlingen vid 7 fall.



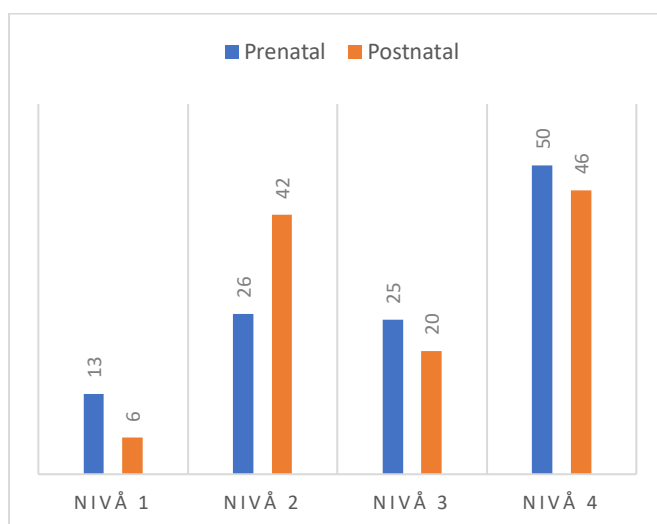
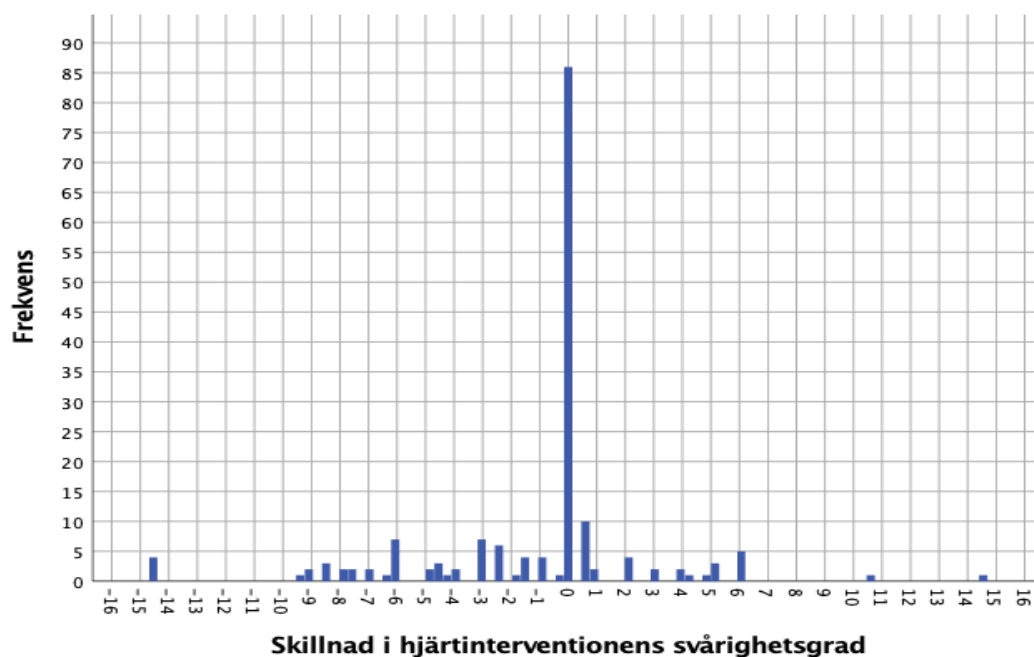
Figur 5. Schema över fosterkardiologisk planering för påbörjande av prostaglandinbehandling efter födseln jämfört med hur behandlingen efter födseln förverkligades.

Vid sammanlagt 12/215 (5,6%) fall avvek den postnatale prostaglandinbehandlingens således från den före födseln planerade och den fosterkardiologiska rekommendationen överensstämde därmed i 94,4% av fallen. Bilaga 8 visar att de avvikande fallens diskrepanser i diagnosernas allvarlighetsgrad var relativt små. Bland de sju fall utan rekommenderad prostaglandin men påbörjad prostaglandinbehandling efter födseln konstaterades sammanlagt tre fall av klinisk betydelse: två fall med progredierande pulmonalstenos och ett fall med pulmonalatresi men med truncus arteriosus typ 1-2 som fosterkardiologisk diagnos.

3.2.3 Diskrepanser i under fosterstadiet angiven intervention och prognos

Vid jämförelse av fosterkardiologiska bedömningar om det postnatale ingreppets svårighetsgrad visade analysen ingen diskrepans i 86 fall, lindrigare diagnos i 55 fall och allvarigare diagnos i 32 fall utöver de fall som var normala och inte genomgick operation. Totalt 115 fall genomgick operation och av de fallen fanns ingen diskrepans för 51 fall. Diskrepansen i hjärtinterventionens svårighetsgrad var i medeltal -1.03 (n=173 SD 4,0, figur

6). En statistiskt signifikant korrelation mellan diagnosens allvarlighetsgrad och svårighetsgrad kunde påvisas med Pearson's som gav p-värde < 0.0005 och en korrelation på 0.424 (bilaga 9).



Figur 6

A. Histogram över diskrepanser i hjärtinterventionens svårighetsgrad (Aristotle score enligt Lacour-Gayet et al 2004), ett mått på komplexiteten av den kardiologiska interventionen, mellan den fosterkardiologiska bedömningen och den första operationen efter födseln.

B. Jämförande stapeldiagram över fördelningen av frekvensen mellan den fosterkardiologiska och efter födseln konstaterade hjärtinterventionens svårighetsnivå (Aristotle score). Nivåerna baserar sig på svårighetsgraderna enligt följande uppdelning: Nivå 1 inkluderar svårighetsgraderna 1-5.9, nivå 2 graderna 6-7.9, nivå 3 graderna 8-9.9 och nivå 4 graderna 10-15.

4 Diskussion

Syftet med denna studie var att undersöka noggrannheten i diagnostiken av hjärtfel under fosterstadiet. Undersökningen kartlade diskrepanser i diagnoser, prognos och planering av vården tidigt efter födseln. Som modell användes tidigare forskning från Frankrike och USA som jämförde och undersökte hur bra fosterkardiologernas diagnoser stämde överens med den slutgiltiga diagnosen. En noggrann diagnos är viktig för planering av den postnatale vården i sin helhet så den blir så effektiv som möjligt och vårdresultat möjligast bra. En bra helhetsbild av det hjärtfelet underlättar planeringen av vården och förbereder föräldrarna för den intensiva spädbarnstiden. Trots de stora revolutionerande framstegen inom bl.a. fosterdiagnostiken är det än idag svårt att hitta och lokalisera mindre hjärtdefekter under fosterstadiet, vilket förklarar varför diagnoser justeras efter födseln. Dessutom kan hjärtfel bestå av delområden som kan förvärras under graviditeten eller vars detaljer är möjliga att utreda i detalj först efter födseln.

Troligtvis skickas svårare hjärtfel oftare för fosterkardiologisk bedömning, då dessa lättare hittas under screeningsskedet, medan lindrigare fel kan passera helt obemärkta. Då screeningen omfattar flera organsystem blir tiden för bedömning av fostrets hjärta och de stora kärlen begränsad. Allvarligare och mera omfattande strukturella avvikelser upptäcks lättare medan mindre avvikelser kan konstateras först efter födseln. Den fosterkardiologiska enheten har resurser och tid att kartlägga och diagnosticera hjärtfel för en möjligast noggrann diagnos redan under fosterstadiet. Att skillnaden i *hjärtfelets allvarlighetsgrad* mellan den prenatala och postnatale diagnosen var liten (medeltal 0.23) tyder på en noggrann och pålitlig fosterkardiologisk diagnostik av medfödda hjärtfel i Finland överlag. Kunskap och erfarenhet påverkar noggrannheten vid tolkning av fostrets hjärtultraljud (20). Vår undersökning visar diskrepans i 36,8% av fallen, vilket är jämförbart med 29.3% i Bensmlali et al 2016 undersökning (11). Däremot visar Kurosaki et al 2020 en mycket lägre diskrepans 12%, likaså Mozumdar et al 2020 en diskrepans på endast 13,5% (21,22). Skillnaden bero sannolikt på definitionen av diagnostiska avvikelser eftersom vår undersökning visar att endast 13,2% av fallen avvek mer än med ± 1 i allvarlighetsgrad vilket är jämförbart med de ovan nämnda studierna. Dessutom var vår diskrepansprocent högre då vi inte inkluderade icke påvisade strukturella fall i analysen. Att medeltalet för skillnaden i *hjärtinterventionens svårighetsgrad* var negativ (medeltal -1,03) kan tolkas bero på att fosterkardiologen i snitt gjort en för

pessimistisk bedömning. Svåra hjärtfel som ofta kräver upprepade riskfyllda operationer med en signifikant dödlighetsrisk under tidig barndom är en omvälvande upplevelse för blivande föräldrar och då kan det ur fosterkardiologens synvinkel vara klokt att förbereda föräldrarna för komplikationer och utmaningar efter födseln. Diagnostisk justering och prognostisering efter födseln i den allvarligare riktningen med högre svårighetsgrad i hjärtinterventionen kan vara svårare för familjen att bearbeta. Lättaste grupperna att diagnosticera är TGA, pulmonal atresi, TOF samt HLHS. Komplicerade hjärtfels noggranna fosterkardiologiska diagnostik verkar vara svårare (som tex heterotaxier och enkammarhjärtan; bilaga 2), vilket även konstaterades i Bensemlali et al 2016.

En jämförelse av diskrepanserna i *hjärtfelets allvarlighetsgrad* och *hjärtinterventionens svårighetsgrad* (Figur 1 och Figur 6) visar att dessa har ett samband. Diskrepansen är således starkt beroende av utmaningarna i den diagnostiska noggrannheten och förklaras till mindre grad av en varians i bedömningen av interventionens svårighetsgrad i sig (23). En noggrann bedömning av *hjärtinterventionens svårighetsgrad* är helt beroende av en noggrann diagnos. Olika diagnostiska gränsfall (tex borderline ventrikel eller misstanke om koarktation) bildar här ett undantag; entydiga diagnostiska metoder finns inte att tillgå och ofta är bedömningen även svår och sällan helt entydig efter födseln heller. Fosterkardiologiska diagnostiska feltolkningar kunde intuitivt vara förknippade med sämre bildkvalitet på ultraljudet då det är svårare att analysera en dålig bild. Detta undersöktes även i vår studie. Trots avsaknad av statistisk signifikans visar vårt data trots allt på en tendens till ett samband mellan sämre bildkvalitet och större diskrepans mellan den pre- och postnatale diagnosen (Figur 2). Att undersöka allvarliga och komplexa hjärtfel med dålig kvalitet i ultraljudsbilden höjer således risken för betydande diagnostiska fel. I regel informeras föräldrarna om att till exempel mindre kammarseptumdefekter (och andra mindre strukturella hjärtavvikelser) i den fosterkardiologiska bedömningen inte kan med säkerhet uteslutas.

I vissa fall kan den prenatala *hjärtinterventionens svårighetsgrad* sjunka efter födseln om det visar sig att operationen inte var så komplex som under fosterstadiet angetts, t.ex. om en tvåkammarlösning är möjlig trots den före födseln förutspådda enkammarlösningen. Det negativa medeltalet i *hjärtinterventionens svårighetsgrad* överensstämmer med denna tolkning. Andelen diskrepanser var dock större än för diskrepansen av *hjärtfelets allvarlighetsgrad* vilket också förklarar den större spridningen då en liten skillnad i allvarlighetsgrad ger en större

skillnad i *hjärtinterventionens svårighetsgrad*. En korrelation mellan diskrepanserna konstaterades dock (0.424). Trots detta tyder resultatet på att diagnostiken fungerar och de fall som kommer till den fosterkardiologiska enheten kan på basis av ultraljud av fosterkardiologerna få en preliminärt noggrann diagnos och planering av den postnatale vården redan före födseln.

I bilaga 4 kan man avläsa fall med större diskrepans mellan hjärtats pre- och postnatal diagnostiska allvarlighetsgrad. Dessa fall utgör således exempel på diagnostiska utmaningar och utvecklingsområden. Vissa hjärtfel, som trikuspidalinsufficiens, kan förvärras betydligt under graviditetens tredje trimester eller först efter födseln och kan således vara svåra att bedöma under andra trimesterns veckor 20-24. Dessa prenatalt svåradiagnostiserbara fall påverkade helhetsresultaten. Trots att kammarseptumdefekten (VSD) hör till de vanligaste hjärtmissbildningarna förblev den en relativt liten enskild grupp i undersökningens sampel. Detta beror på att VSD varierar förutom i storlek även i klassificeringen av fallen i vårt sampel. Många VSD:n klassificerades i samband med andra hjärtmissbildningar. Bland missade fall utgjorde ASD:n och VSD:n en relativt stor del, vilket överensstämmer med Mozumbar et al 2020 undersökning där VSD:n utgjorde 23% av missade hjärtfelen. I endast ett fall av VSD:n var diskrepansen signifikant ($> \pm 2$ i allvarlighetsgrad).

Uppgiften om det under andra trimesterna planerade förlossningssjukhuset överensstämde i 80,9% av fallen med det slutliga förlossningssjukhuset. Detta är förenligt med att hjärtfelen relativt sällan förvärras under graviditeten och då blir ändringar i planeringen senare under graviditeten sällsynta. Och andra sidan förorsakar felaktiga hjärtdiagnoser och misstankar hos foster utan hjärtfel onödig oro för familjen och belastning av tertiärsjukvård i form av onödig uppföljning före och efter födseln. Det kräver onödiga resurser som kan behövas annanstans. Vid kritiska och svåra hjärtfel kan födseln på ett avlägset förlossningssjukhus utan snabb tillgång till barnhjärtintensivvård och möjlighet till tidiga ingrepp efter födseln medföra risker för cirkulatoriska komplikationer för spädbarnet.

Den postnatale vårdnivån överensstämde hos de flesta (Figur 4) med tanke på att barnen emellanåt hade andra komplikationer som inte innefattade strukturella hjärtfel som kräver att patienten flyttades från den planerade postnatale övervakningsplatsen till en annan. Ifall hjärtfelet visar sig vara betydligt lindrigare än förutspått kan barnet uppta en intensivvårdsplats

som var bättre lämpad för någon annan. Däremot ifall det visade sig att det strukturella felet var allvarligare än bedömts före födseln kan det leda till en fördröjning av behövlig intensivvård med risker för patienten. I regel ges rekommendationer gällande förlossningssätt mycket sällan i det fosterkardiologiska utlåtandet eftersom hjärtfelet i sig mycket sällan kräver kejsarsnitt. Dock kan andra obstetriska orsaker påverka förlossningssättet. Överlag är andelen barn födda med kejsarsnitt relativt lågt i Finland (ca 15%) och sedvanlig vaginal förlossning är ofta att föredra i mån av möjlighet med tanke på den nyföddas postnatale kardiorespiratoriska adaptation och risken vid ingrepp för modern (24).

Undersökningen visar att avvikelser i planen för påbörjandet av prostaglandinbehandling för den nyfödda är sällsynta (5,6%; 12 fall). Vid två fall förblev prostaglandininfusionen kortvarig då det visade sig att blodcirkulationen inte var beroende av en öppen ductus arteriosus. Vid två fall, TOF och Ebsteins anomali, avvek man från den prenatala rekommendationen på grund av en uppgradering av diagnosens allvarlighet efter födseln men i vissa fall avled barnet i ett tidigt skede trots i tid påbörjad prostaglandinbehandling. Fallen med icke rekommenderad men där en tidig prostaglandinbehandling kunde anses påverka prognosen på ett avgörande sätt var mycket sällsynta. Den fosterkardiologiska bedömningen av behovet av prostaglandinbehandling efter födseln förefaller således vara noggrann.

Under graviditeten erbjuds familjerna i regel psykosocialt stöd. Den prenatala planeringen av den tidiga vården efter födseln hjälper och kan potentiellt förbättra behandlingsresultaten då problem och uppkomsten av komplikationer kan förebyggas och i bästa fall helt undvikas. Överlag är den operativa dödligheten 2-3% inom barnhjärtkirurgi i Finland, men högre vid allvarligare och mera komplicerade fall och ingrepp (25).

Då materialet som undersökningen baserar sig på i efterhand samlades in från patienternas journaler kan uppgifter som saknas ge upphov till missvisande resultat. Detta gäller i synnerhet avsaknaden av uppgifter efter födseln. Och andra sidan görs alla hjärtinterventioner på barn i Finland vid HUS vilket medför att patientuppgifterna efter födseln var väldokumenterade och lättillgängliga för alla barn som genomgått hjärtintensivvård och postnatale ingrepp. Bland fall utan tillräckliga uppföljningsuppgifter hittades ett fåtal fall där barnet dött, men bland dessa fall hittades inga fall med hjärtbetingad död. De postnatale uppgifterna om diagnoser och vård är även oberoende av den fosterkardiologiska bedömning som dokumenterats bland mammans

uppgifter redan under graviditeten. Materialet kan anses representera de fosterkardiologiska bedömningar som gjorts under samma tidsperiod vid den fosterkardiologiska enheten vid HUS. Materialet samlades in på ett standardiserat sätt av en studerande utan patientkontakt, vilket minskar risken för systematiska fel och ökar trovärdigheten av resultaten.

Sammanfattningsvis överensstämmer undersökningen med en noggrann fosterkardiologisk bedömning av hjärtfel, prognos och behov av tidig vård efter födseln för nyfödda. Diskrepanser i bedömningen berodde delvis på en sämre kvalitet i ultraljudsbilden, vilket var förknippat med diagnostiska feltolkningar. Att ta lärdom av diagnostiska fel och missar i rådgivningen hjälper i utvecklingen av fosterdiagnostiken och fosterrådgivningen överlag. Framtiden får utvisa om utvecklingen inom fosterdiagnostiken kan ge upphov till ännu noggrannare och pålitligare fosterkardiologisk bedömning.

Referenser

- (1) Kenkhuis MJA, Bakker M, Bardi F, Fontanella F, Bakker MK, Fleurke-Rozema JH, et al. Effectiveness of 12-13-week scan for early diagnosis of fetal congenital anomalies in the cell-free DNA era. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018 Apr;51(4):463-469.
- (2) Alanen J, Leskinen M, Sairanen M, Korpimäki T, Kouru H, Gissler M, et al. Fetal nuchal translucency in severe congenital heart defects: experiences in Northern Finland. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019 May;32(9):1454-1460.
- (3) Social- och hälsovårdsministeriet. Fosterscreening. 2009; Available at: <https://stm.fi/sv/screeningar/fosterscreening>. Accessed Aug 20, 2020.
- (4) Sarkola T, Ojala TH, Ulander V, Jaeggi E, Pitkänen OM. Screening for congenital heart defects by transabdominal ultrasound – role of early gestational screening and importance of operator training. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94(3):231-235.
- (5) Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002 Jun 19;39(12):1890-1900.
- (6) Allan LD, Huggon IC. Counselling following a diagnosis of congenital heart disease. *Prenatal diagnosis* 2004 Dec 30;24(13):1136-1142.
- (7) Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, Botto L, Britt AE, Daniels SR, et al. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2007 Jun 12;115(23):2995-3014.
- (8) McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstman JA, et al. 22q11.2 Deletion Syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2015 Nov 19;1:15071.
- (9) Sonek J, Nicolaides K. Additional first-trimester ultrasound markers. *Clin Lab Med* 2010 Sep;30(3):573-592.
- (10) Silverman NH, Moon-Grady AJ. Discordant Fetal and Post-Natal Diagnosis: Can We Do Better? *J Am Coll Cardiol* 2016 Aug 30;68(9):931-933.

- (11) Bensemlali M, Stirnemann J, Le Bidois J, Lévy M, Raimondi F, Hery E, et al. Discordances Between Pre-Natal and Post-Natal Diagnoses of Congenital Heart Diseases and Impact on Care Strategies. *J Am Coll Cardiol* 2016 Aug 30;68(9):921-930.
- (12) Chakraborty A, Gorla SR, Swaminathan S. Impact of prenatal diagnosis of complex congenital heart disease on neonatal and infant morbidity and mortality. *Prenat Diagn* 2018 Nov;38(12):958-963.
- (13) Bravo-Valenzuela NJ, Peixoto AB, Araujo Júnior E. Prenatal diagnosis of congenital heart disease: A review of current knowledge. *Indian Heart J* 2018;70(1):150-164.
- (14) Apitz C, Webb GD, Redington AN. Tetralogy of Fallot. *Lancet* 2009 Oct 24;374(9699):1462-1471.
- (15) Downing TE, Kim YY. Tetralogy of Fallot: General Principles of Management. *Cardiol Clin* 2015 Nov;33(4):531-viii.
- (16) Khalil M, Jux C, Ruebinger L, Behrje J, Esmaeili A, Schranz D. Acute therapy of newborns with critical congenital heart disease. *Transl Pediatr* 2019 Apr;8(2):114-126.
- (17) Singh Y, Mikrou P. Use of prostaglandins in duct-dependent congenital heart conditions. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2018 Jun;103(3):137-140.
- (18) Davey B, Donofrio M, Moon-Grady A, Fifer C, Cuneo B, Falkensammer C, et al. Development and Validation of a Fetal Cardiovascular Disease Severity Scale. *Pediatr Cardiol* 2014 Oct;35(7):1174-1180.
- (19) LACOURGAYET F, CLARKE D, JACOBS J, COMAS J, DAEBRITZ S, DAENEN W, et al. The Aristotle score: a complexity-adjusted method to evaluate surgical results1. *European journal of cardio-thoracic surgery* 2004;25(6):911-924.
- (20) Meyer-Wittkopf M, Cooper S, Sholler G. Correlation between fetal cardiac diagnosis by obstetric and pediatric cardiologist sonographers and comparison with postnatal findings. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 May;17(5):392-7. doi: 10.1046/j.1469-0705.2001.00381.x. PMID: 11380962.
- (21) Mozumdar N, Rowland J, Pan S, Rajagopal H, Geiger MK, Srivastava S, et al. Diagnostic Accuracy of Fetal Echocardiography in Congenital Heart Disease. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2020 Nov;33(11):1384-1390.
- (22) Discrepancy Between Pre- and Postnatal Diagnoses of Congenital Heart Disease and Impact on Neonatal Clinical Course - A Retrospective Study at a Japanese Tertiary

Institution. Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society 2020 Nov 25;;84(12):2275-2285.

(23) Clur SA, van Brussel PM, Ottenkamp J, Bilardo CM. Prenatal diagnosis of cardiac defects: accuracy and benefit. Prenatal diagnosis 2012;32(5):450-455.

(24) Pyykönen A, Gissler M, Løkkegaard E, Bergholt T, Rasmussen SC, Smáráson A, et al. Cesarean section trends in the Nordic Countries – a comparative analysis with the Robson classification. Acta Obstet Gynecol Scand 2017;96(5):607-616.

(25) Raissadati A, Nieminen H, Haukka J, Sairanen H, Jokinen E. Late causes of death after pediatric cardiac surgery: a 60-year population-based study. Journal of the American College of Cardiology 2016 Aug 2;;68(5):487-498.

Bilagor

Bilaga 1. Mammans uppgifter i samband med den fosterkardiologiska bedömningen.

		Medeltal och standarddeviation
N		215
Ålder (år)		31±5,6
Antalet graviditeter	G1	60
	G2	60
	G3 eller flera	74
	Uppgift saknas	21
Tidigare förlossningar	P0	82
	P1	63
	P2 eller flera	55
	Uppgift saknas	15
Gestationsveckor vid undersökning		25,8±5,7
		Antal (N)
Screening 1	Normal	139 (213)
	Avvikande	37 (213)
	Saknas	37 (213)
Screening 2	Normal	37 (213)
	Avvikande	151 (213)
	Saknas	25 (213)
Fosterkardiologisk ultraljudsbildkvalitet	Bra	177
	Dålig	32
	Mycket dålig	6
Orsak till fosterkardiologisk remiss	Information saknas	21
	Misstänkt strukturellt hjärtfel	152
	Arytmier	8

	Annan fostermisbildning	18
	Maternal sjukdom	2
	Strukturellt hjärtfel i familjen	5
	Tidigare barn med strukturellt hjärtfel	8
	Övrigt	6
Genetisk testning av fostret	Testat men ej genetiskt avvikande	43
	Genetiskt avvikande	24
	Ej testat	146

() - siffran i parentesen anger antal om inte hela samplet är representerat

Bilaga 2. Barnens uppgifter vid födseln, fördelningarna av de efter födseln fastställda diagnosernas allvarlighetsgrad och genomförda hjärtinterventionens svårighetsgrad och tidig vård.

		Antal eller medeltal (standarddeviation) N = 215
Gestationsvecka vid Födseln	Tidigare än V 22	0 (186)
	22-28	5 (186)
	29-32	12 (186)
	33-36	23 (186)
	37	15 (186)
	38-41	131 (186)
	42	1 (186)
Förlossningssätt	Vaginalt	143(211)
	Kejsarsnitt	68(211)
Vikt (g)		2975±840 (166)
Längd (cm)		46,7±5,6 (107)
Huvudomkrets (cm)		32,8±3,4 (83)
APGAR 1 min		7,2±2,4 (136)
APGAR 5 min		7,8±2,0 (134)

		Antal (N)
N		221
Hjärtfelets allvarlighetsgrad ¹	1	63
	2	13
	3	35
	4	52
	5	7
	6	45
	7	6
Hjärtinterventionens svårighetsgrad ²	0	108
	3	1
	4	2
	5	1
	5,6	2
	6	29
	6,3	1
	6,5	9
	7,5	3
	8,0	10
	9	9
	9,3	1
	10	16
	10,8	1
	11	15
	14,5	14
CPAP		53 (161)
Respirator		44 (170)
Prostaglandinbehandling		76 (140)
Tidig hjärtintervention ³		25
Upprepad tidig hjärtintervention ⁴		16
Tidig död (under 30 dagar)		17

1: *Hjärtfelets allvarlighetsgrad* enligt Davey et al 2014 anges som poäng där 0 anger normal hjärtundersökning utan hjärtfel, 1 anger minimalt hjärtfel med normal prognos och livskvalitet,

2 anger lindrigt hjärtfel där intervention eventuellt kan behövas men med förväntad normal långtidsprognos och livskvalitet, 3 anger enkelt hjärtfel som kräver ingrepp men som behandlad medför normal långtidsprognos och livskvalitet, 4 anger komplicerat hjärtfel med risk för flera ingrepp men med god långtidsprognos och livskvalitet, 5 anger komplicerat hjärtfel med flera ingrepp och försämrad långtidsprognos och livskvalitet, 6 anger komplicerat hjärtfel med flera ingrepp, hög risk för komplikationer och klart förkortad livslängd, och 7 anger mycket komplicerat hjärtfel med mycket dålig prognos och hög risk för tidig död. Foster med tillgängliga obduktionsutlåtanden är inkluderade (N=7).

2: *Hjärtinterventionens svårighetsgrad* (Aristotle basic score) enligt Lacour-Gayet et al 2004 anges som poängsystem där 0 betyder ingen intervention och 1-15 en stigande svårighetsgrad, risk och sämre prognos. Foster med tillgängliga obduktionsutlåtanden är inkluderade (N=7) i tabellen.

3: Tidig intervention betyder ingrepp <30 dagar efter födsel eller ingrepp före hemförlovnings efter födseln.

Siffran i parentes anger antalet i samplet om inte hela samplet är representerat.

Bilaga 3. Fall med prenatalt normal hjärtundersökning men postnatalt avvikande hjärtstruktur (falskt negativa fall).

Prenatala diagnoser	Postnatal diagnos	Hjärtfelets allvarlighetsgrad ¹	Bildkvalitet vid fosterkardiologisk undersökning
Jätteomfalocele	ASD	2	Dålig
Kylothorax gravis, Noonan	Kardiomyopati, lunghypoplasi, tidig död	7	Bra
Normal	AS, Down's, Morbus Hirschsprung	2	Bra
Williams	VSD, ASD secundum, LSVC, talipes calcaneovagus	2	Mycket dålig
Normal	ASD primum, Smith-Lemli-Opitz syndrom, tidig död	3	Dålig

Normal	VSD, VACTERL, Corpus callosum agenesi, papillahypoplasi	2	Bra
Normal	Liten VSD	1	Bra
Normal	ASD primum et secundum (opererad), Down's, infantilspasm	3	Bra

1: Se tabell 2 för definitionen av *hjärtfelets allvarlighetsgrad* enligt Davey et al 2014.

Bilaga 4 Fall med prenatalt avvikande hjärtundersökning men postnalt normal hjärtstruktur (falskt positiva fall).

Prenatala diagnoser	Hjärtfelets allvarlighetsgrad ¹	Bildkvalitet vid fosterkardiologisk undersökning
Septumhypertrofi	1	Bra
Hypertrofi höger ventrikel, kardiomyopati, trikuspidalläckage	1	Bra
Höger ventrikel hypertrofi, polyhydrops	1	Bra
Mulbrey-nanism, återflöde vid istmus	2	Bra
Rhabdomyom, lindrig flutter, TSC2 genmutation	1	Bra
Mild TV dysplasi, LSVC ingen RSVC, högerdominans, hypoplastisk aortabåge	2	Bra
Liten VSD	2	Bra
Tumor cordis magna	2	Bra
Misstänkt aortakoarktation	2	Bra

Bilaga 5. Efter födseln fastställda enskilda hjärtfel fördelade i diagnostiska grupper.

Grupp	Antal	Obduktion	Diskrepanser ¹
Transposition of the great arteries and variants	25		1
Interrupted aortic arch, coarctation of the aorta and variants	9	2	3
Hypoplastic left heart	14	2	1
Pulmonary atresia with intact ventricular septum and variants	6		
Other single ventricle and functionally univentricular hearts (TA, DILV, unbalanced AVSD, complex ccTGA etc.)	15	3	1
Tetralogy of Fallot and variants including PA+VSD	22		1
Atrioventricular septal defect and variants	9		2
Double outlet right ventricle and variants	2		
Isolated VSD	13		1
Congenitally corrected transposition and variants	5		2
Heterotaxy and isomerism	5	2	2
Ebstein anomaly and variants	6		2
Aortic stenosis	2		
Common arterial trunk	3		1
Tumors	2		
Others	18		2

1: Skillnad i hjärtfelets allvarlighetsgrad är signifikant ($>+/-2$ poäng), se tabell 2 för definitionen av hjärtfelets allvarlighetsgrad enligt Davey et al 2014.

Bilaga 6 Fördelningen av hjärtfelens allvarlighetsgrad och hjärtinterventionens svårighetsgrad i det fosterkardiologiska utlåtandet.

Prenatal		Antal
N		221
Hjärtfellets allvarlighetsgrad ¹	1	72
	2	15
	3	39
	4	41
	5	5
	6	44
	7	4
Hjärtinterventionens svårighetsgrad ²	0	85
	3	2
	4	5
	5,6	1
	6	18
	6,3	1
	6,5	1
	7	5
	7,5	13
	8	5
	9	25
	9,3	2
	10	14
	10,3	7
	10,8	2
	11	13
	14,5	22

1-2: se bilaga 2 för definition på hjärtfellets allvarlighetsgrad och svårighetsgrad

Bilaga 7 Enskilda fall med signifikant diskrepant fosterkardiologisk diagnos (avvikelsen i hjärtfelets allvarlighetsgrad lika med eller större än +/- 2 poäng).

Fosterkardiologisk bildkvalitet	Fosterkardiologisk diagnos	Hjärtfelets Allvarlighetsgrad ¹	Hjärtinterventionens Svårighetsgrad ²	Diagnos efter födseln	Hjärtfelets Allvarlighetsgrad	Primärintervention	Interventionens Svårighetsgrad
Bra	HLHS ¹ , HAA ²	6	14,5	HAA, CoA, hammock MV, MR, bikuspid AoV, AS	4	Correctio totalis, reconstructio aortae cum homograft. Secclusio VSD cum Gore-Tex. Secclusio ASD. Exploratio MV Fall 26	6
Dålig	Misstänkt PA, aortan ridande på VSD, hypoplastiska lungor, liten mitralklaff	6	11	Truncus type 2, RPA stenosis, LPA sling, PAPVD, Choana-atresi, VSD, duplikation av 6q22.31, trakeastenosis, anorektal malformation, SVT, hypoplastisk lunga, LSCV	4	Resectio et sliding plastia trachea. Fenestrated VSD closure, ventriculotomia et reconstructio RV-PA conduit. Septectomy partialis. Fall 97	11
Bra	HLHS, HAA	6	14,5	HAA, CoA, parachute MV, ASD, VSD	4	Reconstructio arcus aortae Fall 154	6
Bra	Borderline LV, susp HLHS	6	14,5	CoA, bikuspid AoV, misstänkt SAS	3	FDJ00 Resectio CoA et anastomosis end-to-end Performed at 2 months Fall 115	6

Fosterkardiologisk bildkvalitet	Fosterkardiologisk diagnos	Hjärtfelets Allvarlighetsgrad ¹	Hjärtinterventionens Svårighetsgrad ²	Diagnos efter födseln	Hjärtfelets Allvarlighetsgrad	Primärintervention	Interventionens Svårighetsgrad
Bra	Taussig-Bing	4	10,3	Taussig-Bing, CoA, HAA, RV hypoplasia	6	Operatio a.m. Norwood I cum RVPA conduit 6 mm FDJ20 FDA10, FDA96, plastia valvae TV de Vega FZ	14,5
Bra	PA, VSD, MAPCAS	4	11	PA, VSD, MAPCAS	6	Ligatio MAPCA, BT modificata	6,5
Bra	PA , VSD, MAPCAS, vänster aortabåge, 22Q11 mikrolektion	4	11	PA, VSD, MAPCAS, 22Q11 mikrolektion	6	FHF10, FBG00, FDF00 Unifokalisatio, RVPA-conduit 8 mm Interling Gore-Tex, seclusio ASD partialis Performed at 11 months	11
Dålig	Medelsvår PS, oligohydroamnion, lunghypoplasi	3	0	RV hypertrofi, PS, hypoplasia pulmonae, renis multicystica et dysplasia, atresia uretrae, early death	6	No operation	0
Bra	HAA , borderline LV	3	0	MS, AS levis, CoA	6	Resectio CoA et anastomosis end to end FBJ00.	6

Fosterkardiologisk bildkvalitet	Fosterkardiologisk diagnos	Hjärtfelets Allvarlighetsgrad ¹	Hjärtinterventionens Svårighetsgrad ²	Diagnos efter födseln	Hjärtfelets Allvarlighetsgrad	Primärintervention	Interventionens Svårighetsgrad
Bra	AVSD partialis, ASD primum	3	4	Enkammahjärta, AVSD, LV hypoplasi, HAA, LSCV, CoA, early death	6	FDA00 Operatio a.m. Norwood 1	14,5
Bra	TR moderata, Downs syndrom	3	7	TR gravis, pulmonalatresi, early death	6	No operation	0
Bra	ccTGA, VSD, Mesokardi	2	0	ccTGA, TR levis	4	FVC00 PA banding, TV plasty Performed at 8 months	6
Bra	ccTGA	2	0	ccTGA, TR gravis	4	PA bandning performed at 6 months	6
Bra	Noonan syndrom	1	0	Kardiomyopati, Noonans syndrom, hypoplasia pulmonae, early death	7	No operation	0
Bra	RV hypertrofia, TV dysplasia	1	0	TV dysplasia	3	Ligatio PDA thoracotomia sin	5
Dålig	Normal	1	0	ASD primum, Smith-Lemli-Opitz syndrom, early death	3	No operation	0
Bra	Normal	1	0	ASD primum, Downs syndrom, infantilspasm	3	ASD primum et secundum closure performed at 17 months	4
Bra	RAA, ingen ALSA	1	0	Moderate VSD, RAA	3	No operation	0

Legend:AS=aortastenosis, LV=vänster ventrikel, RV=höger ventrikel, VSD=kammarseptumdefekt, CDH=medfött diafragmabräck, CoA=koarktation, LAI=vänster isomerism, MS=mitralstenos, RSVC= höger övre hälften, RAA= höger aortabåge, HLHS=hypoplastiskt vänsterkammersyndrom, TVR= trikuspidalinsufficiens , ccTGA=medfött korrigerad transposition av de stora kärlen, TOF=Fallots tetrad, AO-PA window=fönster mellan aorta och lungartär, PA=pulmonalatresi, PS=pulmonalstenos, DORV=double outlet right ventricle, AVSD=atrioventrikulär septumdefekt, MAPCAs=major arteriopulmonary collateral arteries, PDA=öppen duktus arteriosus, PAPVD=partiellt anomal lungvensinmynning, LSVC=vänster övre hälften

1-2: Se bilaga 2 för definitionen av hjärtfelets allvarlighetsgrad enligt Davey et al 2014 och hjärtinterventionens svårighetsgrad enligt Lacour-Gayet et al 2004

Bilaga 8 Fall med avvikelse från fosterkardiologiskt planerad prostaglandinbehandling.

Bildkvalitet	Prostaglandinbehandling rekommenderat	Prenatala diagnoser	Prenatal allvarlighetsgrad ¹	Postnatala diagnoser	Postnatal allvarlighetsgrad
Bra	Ja	VSD, TA	6	VSD, TA	6
Bra	Ja	Rhabdomyom, grav vänster ventrikel dysfunktion, Tuberös skleros	7	Rhabdomyom, grav vänster ventrikel dysfunktion, Tuberös skleros, terminalvård och tidig död	7
Dålig	Ja	PA misstänkt, subaortal VSD, hypoplastisk mitralklaff, hypoplastiska lungor	6	Truncus arteriosus, RPA hypoplasi, LPA sling, PAPVD, VSD, Choana atresi,	4
Mycket dålig	Ja	Liten VSD, diafragmabräck till vänster, microdeletion kromosom 6	2	Dilaterande kardiomyopati, mikrodeletion kromosom 6	2
Dålig	Ja	Borderline vänster ventrikel, CoA misstänkt	2	Hammockliknande mitralklaff	2
Mycket dålig	Nej	Williams syndrom	1	VSD muscularis, ASD secundum, LSVC, talipes calcaneovalgus	2
Bra	Nej	TOF, vänster aortabåge	3	TOF, signifikant PS, mikrodeletion kromosom 15, tidigt ingrepp	4

Bra	Nej	Dextroposition, mesokardi, subaortal VSD, DORV, divertickel i vänster ventrikel	4	Subaortal VSD. divetickel vänster ventrikel, ”svårt vriden till vänster”, DORV, Cantrell Pentologi, tidigt ingrepp	4
Bra	Nej	TVR moderata, Downs	3	Ebstein, TR gravis, tidig död	6
Dålig	Nej	Truncus arteriosus typ 1-2, höger arotabåge	5	PA, VSD, höger aortabåge, tidigt ingrepp	4
Bra	Nej	DORV, VSD, borderline LV, LSVC, MV hypoplasi	4	VSD, ASD, PDA, LSVC, hypoplastisk tumme, radiushypoplasi, VACTREL, tidigt ingrepp	3
Bra	Nej	Svår PS	3	Svår PS, choana atresi, CHARGE, tidigt ingrepp	3

1: Se bilaga 2 för definitionen på *hjärtfelets allvarlighetsgrad* enligt Davey et al 2014.

Bilaga 9. Diskrepans i hjärtfelets allvarlighetsgrad jämfört med diskrepansen i hjärtfelets svårighetsgrad.

